

DEUTSCHES PATENTAMT



Deutsche Kl.: 12 p - 7/10

# AUSLEGESCHRIFT

## 1245 383

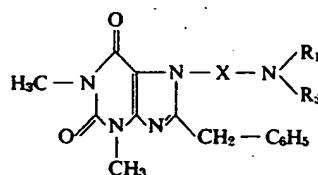
Nummer: 1 245 383  
 Aktenzeichen: M 54865 IV d/12 p  
 Anmeldetag: 21. April 1961  
 Auslegungstag: 27. Juli 1967

GERMANY

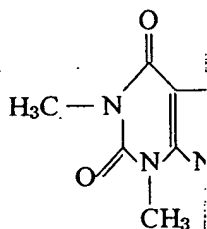
260

1,245,383 8-Benzyltheophylline derivs. substd. in the 7 posn. with a basic subst., have the general formula :

Die Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von neu substituierten 8-Benzyltheophyllinen Formel I sowie Säureverbindungen, z. B. den



(where R<sub>1</sub> is H, alkyl, aryl, hydroxyalkyl or hydroxyalkylaryl; R<sub>2</sub> is hydroxyalkyl and X is alkylene) and their acid addition salts, are prepd. by reacting a 7-haloalkyl-8-benzyltheophylline with an amine HN(R<sub>1</sub>)R<sub>2</sub>. The cpds. have spasmolytic action on the musculature and have stimulating effect on the respiratory and vasomotor systems. 21. 5. 61. as M. 54865. (22. 4. 60. G. B. as 14251). MFT. DE PRODS. PHARMACEUTIQUES A. CHRISTIAENS S.A. (27. 7. 67) C07d.



phylline with an amine HN(R<sub>1</sub>)R<sub>2</sub>. The cpds. have spasmolytic action on the musculature and have stimulating effect on the respiratory and vasomotor systems. 21. 5. 61. as M. 54865. (22. 4. 60. G. B. as 14251). MFT. DE PRODS. PHARMACEUTIQUES A. CHRISTIAENS S.A. (27. 7. 67) C07d.

s Pharmaceutiques  
 anonyme, Brüssel

Dr.-Ing. K. Schönwald,  
 Dr. rer. nat. J. F. Fues,  
 Deichmannhaus

In dieser Formel bedeutet R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Aryl-, Hydroxyalkyl- oder Hydroxyalkylarylrest, R<sub>2</sub> einen Hydroxyalkylrest und X einen Alkylrest. Es handelt sich somit um 7-basisch substituierte 8-Benzyltheophyllinderivate.

Zur Herstellung der Verfahrensprodukte wird in an sich bekannter Weise ein 7-Halogenalkyl-8-benzyltheophyllin mit einem Amin der allgemeinen Formel HN(R<sub>1</sub>)R<sub>2</sub> umgesetzt. Vorzugsweise wird in einem organischen Lösungsmittel, z. B. einem niederen aliphatischen Alkohol, in Benzol, Xylol, Toluol oder einem Keton, wie Aceton oder Methyläthylketon, gearbeitet. Es ist jedoch auch möglich, auf die Verwendung eines Lösungsmittels zu verzichten und die Reaktion in der geschmolzenen Masse der Reaktionsteilnehmer durchzuführen.

Die Reaktionstemperatur kann verschieden sein, ist üblicherweise erhöht und liegt normalerweise zwischen 80 und 160°C. Die primären und sekundären Amine der oben angegebenen allgemeinen Formel werden vorzugsweise in einer Menge von wenigstens 2 Mol pro Mol 7-Halogenalkyl-8-benzyltheophyllin eingesetzt oder in äquimolarem Verhältnis in Gegenwart eines Überschusses von wasserfreiem Natrium- oder Kaliumcarbonat.

Die erhaltenen Hydrohalogenide können in bekannter Weise in freie Basen und diese in Säureadditionssalze umgewandelt werden.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung weisen wertvolle pharmazeutische Eigenschaften auf und können daher als Arzneimittel verwendet werden.

Pharmakologische Untersuchungen haben ergeben, daß die gemäß der Erfindung hergestellten Verbindungen folgende Wirkungen haben:

Als Erfinder benannt:  
 René Rachel de Ridder, Brüssel

Beanspruchte Priorität:  
 Großbritannien vom 22. April 1960 (14 251)

2

1. Anregende Wirkung auf das Zentralnervensystem, insbesondere auf die Atmung und das vasomotorische System.
2. Spasmolytische Wirkung auf die Muskulatur, insbesondere die Muskulatur der Blutgefäße, der Bronchien, des Gallensystems, auf die Darmkanäle und die Urethra.
3. Positive inotropische Wirkung auf das Herz.

Unter diesen Bedingungen können die neuen Verbindungen zur Bekämpfung von Krankheiten, wie Kreislaufkollaps, Angina pectoris, Myocardinfarkt, Atmungsschwäche, Asthma, verschiedenen Krankheiten der Lunge, Spasmen des Gallensystems, des Harnsystems und der Hirngefäße, dienen.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung sind im allgemeinen zur inneren Anwendung bestimmt und können peroral oder parenteral verabfolgt werden. Außerdem kann eine rektale Anwendung in Form von Suppositorien erfolgen.

### Versuchsbericht

Zum Zwecke des Nachweises der Überlegenheit der Verfahrensprodukte über Theophyllin wurden die in Tabelle I aufgeführten Theophylline geprüft:

Untersuchte Produkte	Substituenten	
	Stellung 8	Stellung 7
der Theophyllingerüste		
Theophyllin	H	H
C 86/33	Benzyl	$\text{—C}_2\text{H}_4\text{—N}\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \end{cases}$
C 38/10	Benzyl	$\text{—C}_2\text{H}_4\text{—N}\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \end{cases}$
C 85/32	Benzyl	$\text{—C}_2\text{H}_4\text{—N}\begin{cases} \text{H} \\ \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \end{cases}$
C 87/34	Benzyl	$\text{—C}_2\text{H}_4\text{—N}\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_4\text{OH} \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \end{cases}$
C 101/43	Benzyl	$\text{—C}_2\text{H}_4\text{—N}\begin{cases} \text{H} \\ \text{CH}_2\text{—CHOH—CH}_3 \end{cases}$
C 102/44	Benzyl	$\text{—C}_2\text{H}_4\text{—N}\begin{cases} \text{H} \\ \text{C—CH}_2\text{OH} \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{cases}$

## Antispasmodische Wirksamkeit

Die antispasmodische Wirksamkeit auf die glatte Muskulatur wurde am isolierten Duodenum von Ratten ermittelt, der mit Bariumchlorid in den Kontraktionszustand gebracht worden war.

Die Aktivität des untersuchten Produktes wurde an Hand der Verringerung der Amplitude der Kontraktion bestimmt.

Bad: Kapazität 100 cm<sup>3</sup>. Es wurden 7,5 mg/l Hexamethoniumchlorid zugegeben, um jede myotrope indirekte Wirkung über die Ganglionen des autonomen Plexus auszuschalten. Der Zusatz an Bariumchlorid betrug 8 bis 10 mg.

pH: 7,95 bis 8,1 — Oxygenierung = O<sub>2</sub> medizinisch. t°: 33°C

Vergleichssubstanz: Theophyllin in Dosen von 5,10 und 20 mg.

Untersuchte Verbindungen: In Dosen von 0,5 mg.

Die Amplituden der Kontraktion, die in Gegenwart von Theophyllin in den erwähnten Dosen von 5, 10 und 20 mg erhalten wurden, werden zweckmäßig als Funktion des Logarithmus dieser Dosen auf halblogarithmischem Papier aufgetragen. Die Gerade, die am besten diese experimentellen Punkte verbindet, dient als Vergleichskurve zur Bestimmung der Aktivität der jeweiligen Verbindung. Kennt man nämlich durch den Versuch die Wirkung einer Dosis von 0,5 mg einer Substanz auf die Amplitude der Kontraktion, so kann man aus der Vergleichskurve ablesen, wieviel Theophyllin notwendig gewesen wäre, um das gleiche Ergebnis zu erhalten. Das Verhältnis dieser Dosen von gleicher Wirkung entspricht dem Aktivitätsverhältnis der Substanzen, wenn man die Aktivität des Theophyllins mit 1 ansetzt.

## Ergebnisse

Tabelle 2 zeigt die Wirksamkeit der Verfahrensprodukte im Vergleich zu Theophyllin:

Tabelle 2

Theophyllin	1,0
C 86/33	13,8
C 38/10	16,2
C 85/32	16,2
C 87/34	10,0
C 101/43	23,6
C 102/44	26,4

## Toxizität

Der DL<sub>50</sub>-Wert wurde durch intraperitoneale Zugabe des jeweiligen Mittels bei weißen Mäusen mit einem Gewicht von 23 bis 30 g untersucht. Das angewendete Verfahren entsprach dem Verfahren von Dixon und Mood, beschrieben in »Progress in Medicinal Chemistry«, London, 1963, S. 214, Ed. Butterworths.

Die zu untersuchenden Verbindungen wurden in Form einer wäßrigen physiologischen Lösung mit einem Zusatz von 5% von Polysorbat 80 und 5% Glycerininaldehyd angewendet.

Die Tödllichkeit der Verbindungen 24 Stunden nach Verabreichung ist in Tabelle 3 angegeben; in der x den Logarithmus der Dosis, n die Zahl der Tiere in jeder Gruppe, Sn die Summe von n und S(n · x) die Summe des Produktes aus n · x bedeutet.

	Dosis (mg/kg)								$m = \frac{S(n \cdot x)}{S_n}$	DL <sub>50</sub> antilog. m
	230	200	174	152	132	115	100	86,9		
x (Log. Dosis)	2,362	2,301	2,241	2,182	2,121	2,061	2,000	1,959		
n Theophyllin			1	5	7	5	2		2,1148	130,2
C 86/33 .....				1	4	6	6	3	2,0422	110,3
C 38/10 .....				1	6	7	4	2	2,0604	114,9
C 85/32 .....			6	9	4	1			2,1811	151,7
C 87/34 .....		3	8	6	2	1			2,2109	162,5
C 101/43 .....	2	4	6	6	2				2,2351	171,8
C 102/44 .....	2	10	8						2,2828	191,8

## Beispiel 1

7-[N-( $\beta'$ -Hydroxyäthyl)- $\beta$ -aminoäthyl]-  
8-benzyltheophyllin-hydrochlorid-monohydrat

Eine Mischung von 3,75 g 7-( $\beta$ -Bromäthyl)-8-benzyltheophyllin, 1,2 cm<sup>3</sup> Athanolamin und 1,25 cm<sup>3</sup> absolutem Athanol wird unter Rühren 24 Stunden unter dem Rückflußkühler erhitzt. Dann werden verdünnte Salzsäure und Chloroform zugegeben, worauf die wäßrige Schicht von der organischen Phase abgetrennt wird. Die wäßrige Lösung wird alkalisch gemacht und vom Chloroform abgetrennt. Die Chloroformlösung wird entwässert, filtriert und zur Trockne eingedampft. Erhalten wird ein öliges Rückstand, der nach Zugabe von Petroläther unter Bildung von weißen Mikrokristallen kristallisiert. Das unter üblichen Bedingungen hergestellte oben bezeichnete Hydrochlorid-monohydrat dieser Base schmilzt bei 219 bis 220°C (aus Athanol).

## Beispiel 2

7-[N-( $\beta'$ -Hydroxyäthyl)- $\beta$ -aminoäthyl]-  
8-benzyltheophyllin-hydrochlorid

Eine Mischung von 3,75 g 7-( $\beta$ -Bromäthyl)-8-benzyltheophyllin, 1,8 cm<sup>3</sup> Athanolamin und 20 cm<sup>3</sup> Xylol wird 43 Stunden unter dem Rückflußkühler erhitzt. Die Mischung wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise behandelt. Erhalten wird in einer Ausbeute von 90% das oben bezeichnete Hydrochlorid, das nach Umkristallisation in Athanol bei 219 bis 220°C schmilzt.

## Beispiel 3

7-[N-Methyl-N-( $\beta'$ -hydroxyäthyl)- $\beta$ -aminoäthyl]-  
8-benzyltheophyllin-hydrochlorid-monohydrat

Eine Mischung von 2,75 g 7-( $\beta$ -Bromäthyl)-8-benzyltheophyllin, 1,5 g N-Methyläthanolamin und 10 cm<sup>3</sup> Methyläthylketon wird unter Rühren 24 Stunden beim Siedepunkt gehalten. Durch die anschließende, im Beispiel 1 beschriebene Behandlung werden 3 g des oben bezeichneten Hydrochlorid-monohydrats erhalten, das bei 195,5 bis 197°C schmilzt (aus Athanol).

## Beispiel 4

7-[N-Äthyl-N-( $\beta'$ -hydroxyäthyl)- $\beta$ -aminoäthyl]-  
8-benzyltheophyllin-hydrochlorid

Eine Mischung von 127,5 g 7-( $\beta$ -Chloräthyl)-8-benzyltheophyllin, 68,5 g N-Äthyläthanolamin und

125 cm<sup>3</sup> Xylol wird 24 Stunden unter dem Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Durch die im Beispiel 1 beschriebene weitere Behandlung werden weiße Mikrokristalle erhalten, die bei 80 bis 80,5°C schmelzen. Die Ausbeute an dem oben bezeichneten Hydrochlorid, das bei 185 bis 186°C schmilzt und in Wasser sehr leicht löslich ist, beträgt 108 g.

## Beispiel 5

7-[N-Äthyl-N-( $\beta'$ -hydroxyäthyl)- $\beta$ -aminoäthyl]-  
8-benzyltheophyllin-hydrochlorid

Eine Mischung von 3,75 g 7-( $\beta$ -Bromäthyl)-8-benzyltheophyllin, 2 cm<sup>3</sup> N-Äthyläthanolamin und 5 cm<sup>3</sup> Xylol wird 24 Stunden unter dem Rückflußkühler erhitzt. Durch weitere Behandlung auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise werden 2 g des oben bezeichneten Hydrochlorids erhalten, das bei 185 bis 186°C schmilzt.

## Beispiel 6

7-[N-bis-( $\beta'$ -Hydroxyäthyl)- $\beta$ -aminoäthyl]-  
8-benzyltheophyllin-hydrochlorid

Eine Mischung von 3,35 g 7-( $\beta$ -Chloräthyl)-8-benzyltheophyllin, 2,1 g Diäthanolamin und 10 cm<sup>3</sup> Xylol wird 24 Stunden unter dem Rückflußkühler erhitzt. Durch weitere Behandlung auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise werden 3 g des oben bezeichneten Hydrochlorids erhalten, das bei 156°C schmilzt.

## Beispiel 7

7-[N-( $\beta'$ -Hydroxypropyl)- $\beta$ -aminoäthyl]-  
8-benzyltheophyllin-hydrochlorid

Eine Mischung von 3,35 g 7-( $\beta$ -Chloräthyl)-8-benzyltheophyllin, 2 g Isopropanolamin und 10 cm<sup>3</sup> Xylol wird 24 Stunden unter Rühren unter dem Rückflußkühler erhitzt. Durch weitere Behandlung auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise werden 3 g des oben bezeichneten Hydrochlorids erhalten, das bei 234 bis 234,5°C schmilzt.

## Beispiel 8

7-[N-( $\alpha'$ -Dimethyl- $\beta'$ -hydroxyäthyl)- $\beta$ -aminoäthyl]-  
8-benzyltheophyllin-hydrochlorid

Eine Mischung von 3,35 g 7-( $\beta$ -Chloräthyl)-8-benzyltheophyllin, 2,25 g 2-Methyl-2-amino-1-propanol und 10 cm<sup>3</sup> Xylol wird unter Rühren 24 Stunden unter dem Rückflußkühler erhitzt. Durch weitere Behandlung auf die im Beispiel 1 beschriebene

Weise werden 2,15 g des oben bezeichneten Hydrochlorids erhalten, das bei 224 bis 225°C schmilzt.

### Beispiel 9

#### 7-[N-Methyl-N-( $\alpha'$ -methyl- $\beta'$ -phenyl- $\beta'$ -hydroxy- $\alpha$ -thyl)- $\beta$ -aminoäthyl]-8-benzyltheophyllin-hydrochlorid

5 g 7-( $\beta$ -Chloräthyl)-8-benzyltheophyllin, 5 g Ephedrin und 30 cm<sup>3</sup> Xylol werden unter Rühren 5 Stunden unter dem Rückflußkühler erhitzt. Durch weitere Behandlung auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise wird das oben bezeichnete Hydrochlorid erhalten, das bei 226 bis 228°C unter Zersetzung 15 schmilzt.

### Beispiel 10

#### 7-[N-Äthyl-N-( $\beta'$ -hydroxyäthyl)- $\gamma$ -aminopropyl]-8-benzyltheophyllin-hydrochlorid

Eine Mischung von 3,4 g 7-( $\gamma$ -Chlorpropyl)-8-benzyltheophyllin, 1,1 g N-Äthyläthanolamin, 2,5 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 25 cm<sup>3</sup> trockenem Xylol wird 24 Stunden unter dem Rückflußkühler erhitzt. Die weitere Behandlung entspricht Beispiel 1. 25 Das gewünschte Produkt wird in guter Ausbeute erhalten und schmilzt nach Umkristallisation in Methyläthylketon bei 165 bis 168°C.

### Beispiel 11

#### 7-[N-Äthyl-N-( $\beta'$ -hydroxyäthyl)- $\delta$ -aminobutyl]-8-benzyltheophyllin-hydrochlorid

Eine Mischung von 3,6 g 7-( $\delta$ -Chlorbutyl)-8-benzyltheophyllin, 1,1 cm<sup>3</sup> N-Äthyläthanolamin, 1,75 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 25 cm<sup>3</sup> trockenem Xylol wird 24 Stunden unter Rühren unter dem Rückflußkühler erhitzt. Die weitere Behandlung erfolgt gemäß Beispiel 1. Das gewünschte Produkt wird in guter Ausbeute erhalten und schmilzt nach 40 Umkristallisation in Methyläthylketon bei 143 bis 145°C.

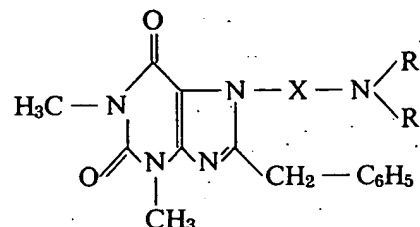
### Beispiel 12

#### 7-[N-Äthyl-N-( $\beta'$ -hydroxyäthyl)- $\gamma$ -( $\beta$ -methylamino-propyl)]-8-benzyltheophyllin-hydrochlorid

5 Eine Mischung von 3 g 7-( $\beta$ -Methyl)- $\gamma$ -chlorpropyl]-8-benzyltheophyllin, 1,75 cm<sup>3</sup> Äthyläthanolamin, 2 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 25 cm<sup>3</sup> Xylol wird 24 Stunden unter dem Rückflußkühler erhitzt. Die weitere Behandlung erfolgt auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise. Das gewünschte Produkt wird in guter Ausbeute erhalten und schmilzt nach Umkristallisation in Methyläthylketon bei 185 bis 187°C.

### Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von in 7-Stellung basisch substituierten 8-Benzyltheophyllinderivaten der allgemeinen Formel



in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Aryl-, Hydroxyalkyl- oder Hydroxyalkylarylrest, R<sub>2</sub> einen Hydroxyalkylrest und X einen Alkylrest bedeutet, sowie ihren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise ein 7-Halogenalkyl-8-benzyltheophyllin mit einem Amin der allgemeinen Formel HN(R<sub>1</sub>)R<sub>2</sub> umsetzt, gegebenenfalls ein erhaltenes Hydrohalogenid in die freie Base und eine erhaltene Base in das Salz überführt.

In Betracht gezogene Druckschriften:

Osterreichische Patentschrift Nr. 201 071;

Helwig, »Moderne Arzneimittel«, 1961, S. 753, 754 und 993.